

Farmaci e allattamento al seno

Riassunto

L'allattamento al seno è in stretto rapporto con la salute materno-infantile, per questo deve essere promosso dai servizi sanitari e dai professionisti della salute. L'uso dei farmaci rappresenta una controindicazione all'allattamento al seno solo quando esistano evidenze documentate in merito. Relativamente alla farmacocinetica della lattazione e agli effetti collaterali sul lattante, i dati pubblicati in letteratura, così come quelli forniti dalle aziende produttrici nei foglietti illustrativi, sono solitamente scarsi, tanto che, molto spesso, gli operatori sanitari considerano un farmaco assunto in allattamento un potenziale rischio, così come l'atteggiamento della donna che allatta e che assume farmaci è di estrema prudenza. I parametri da valutare sono: passaggio del farmaco nel latte materno e valutazione del rischio per il bambino. Le informazioni derivanti devono essere poi fornite alla madre rendendola partecipe.

Abstract

Breastfeeding is in close relationship with mother and child health, for this reason it should be promoted by health services and physicians. Drug use could be a breastfeeding contraindication only when scientific evidences are available. Scientific literature data on breastfeeding pharmacokinetic and adverse drug reactions in children, as well as leaflet information, are generally insufficient so that physicians, very often, consider a drug assumed during breastfeeding as a potential risk. Moreover, woman behaviour is extremely prudent. The parameters that should be taken into consideration for a correct risk evaluation are: drug passage into the milk and risk assessment in the child. The mother should be then informed about that, in order to get her to be involved.

L'allattamento al seno è in stretto rapporto con la salute materno-infantile¹⁻³. Si tratta di un rapporto che dipende dall'esclusività dell'allattamento (dal fatto quindi che non vengano aggiunti altri alimenti nella dieta del bambino) e dalla sua durata. Più esclusivo e prolungato risulta l'allattamento, maggiore è l'investimento in termini di salute per il bambino e per la sua mamma.

Su queste premesse si basano le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) di allattare esclusivamente al seno per tutti i primi 6 mesi di vita del bambino e di continuare anche dopo l'inizio dello svezzamento⁴. Ne deriva che l'allattamento al seno va promosso e salvaguardato da parte dei servizi sanitari così come dei professionisti della salute⁵.

Giudizi variabili e contraddittori sull'uso dei farmaci in allattamento al seno

Molte controindicazioni all'allattamento al seno sono state erroneamente indicate anche in un passato recente; hanno riguardato solitamente malattie e condizioni materne, compreso l'uso di farmaci. Purtroppo l'indicare o il suffragare una controindicazione non provata, una cosiddetta pseudo-controindicazione, ad allattare porta comunque all'immotivata privazione di benefici di salute significativi e documentati per molte mamme e per i loro bambini.

Si dovrebbe invece giudicare incompatibile l'assunzione di un farmaco da parte della donna che allatta, solo quando motivi fondati ci inducano a farlo. Eppure la valutazione della sicurezza di impiego di un farmaco in allattamento risulta sostanzialmente diversa se fatta da agenzie internazionali che si occupano di salute, come l'OMS o l'UNICEF, o da organismi scientifici come l'Accademia Americana di Pediatria⁶ o in Italia la Società Italiana di Neonatologia⁷. Si veda a tale proposito l'esempio del metronidazolo (tabelle I e II).

Questi consigli sono spesso discordanti perché hanno alla loro base filosofie di valutazione differenti nel giudicare gli scarsi dati disponibili sulla farmacocinetica della lattazione e sugli effetti collaterali sul lattante riportati in letteratura.

Non meraviglia quindi il possibile disorientamento dei singoli professionisti solitamente interpellati (ostetrico, pediatra, medico di famiglia, specialista di patologia materna, farmacista) quando devono esprimere un giudizio sulla sicurezza di un farmaco in allattamento. Accade quindi con una certa frequenza che, nel dubbio, l'attitudine prevalente degli operatori sanitari nei confronti della presenza di un farmaco nel latte materno sia proprio quella di una presunzione di rischio.

Tabella I – Giudizio sul metronidazolo in corso di allattamento al seno.

Riferimento scientifico e/o bibliografico	Consiglio
OMS/UNICEF 1993 American Academy of Pediatrics 2001 ⁶ American Academy of Pediatrics, Red Book on Infectious Diseases, 2003 Società Italiana di Neonatologia 2001 ⁷ Hale 2004 ¹³	<ul style="list-style-type: none"> • Evitare, se possibile; carcinogenicità su animali • L'uso è motivo di preoccupazione • In caso di monosomministrazione (2 gr) gettare il latte spremuto per 12-24 h • Non citato fra i farmaci controindicati • Categoria di rischio L2 (vedi spiegazioni nella tabella III)

Tabella II – Farmaci controindicati e da usare con cautela in allattamento secondo l'American Academy of Pediatrics⁶.

PRINCIPIO ATTIVO	REAZIONI AVVERSE OSSERVATE
Farmaci di solito controindicati	
Chemioterapici (ciclofosfamide, metotressato)	Immunosoppressione, neutropenia
Ciclosporina, doxorubicina	Immunosoppressione
Alcaloidi dell'ergot (bromocriptina, ergotamina)	Soppressione dell'allattamento
Radioisotopi (⁶⁷ Ga, ¹¹¹ In, ¹²³ I, ¹²⁵ I, ¹³¹ I, ^{99m} Tc)	Eccessiva esposizione radioattiva del lattante
Litio	Ipotonia, ipotermia, cianosi, alterazioni ECG
Contraccettivi orali	Soppressione dell'allattamento
Sostanze d'abuso (alcol, fumo, droghe: amfetamine, cocaina, eroina, fenciclidina)	Diminuita lattazione, sedazione, irritabilità, vomito, diarrea, tremori, convulsioni
Farmaci da usare con cautela	
Mesalazina	Diarrea
Aspirina (salicilati)	Acidosi metabolica
Atenololo	Effetti da beta blocco
Acebutolo	Ipotensione, bradicardia, tachipnea
Carbamazepina	Sedazione, ipereccitabilità, epatite colestatica
Clemastina	Ipereccitabilità
Fenobarbital	Sedazione, metaemoglobinemia
Primidone	Sedazione
Sulfasalazina	Diarrea sanguinante

Cosa dicono i foglietti illustrativi

È sorprendente che, secondo i foglietti illustrativi delle confezioni, l'80% degli 11.207 farmaci disponibili sul mercato italiano sia controindicato in corso di allattamento, mentre solamente per il 2% dei farmaci emerge un chiaro giudizio di sicurezza⁸.

Queste informazioni fornite dall'industria farmaceutica sono purtroppo capaci di condizionare in maniera importante gli operatori sanitari nella

loro pratica clinica quotidiana ed in ultima analisi gli stessi utenti.

È quindi faticoso, ma corretto ed auspicabile, che il singolo professionista vada "oltre" il contenuto, stereotipatamente liberatorio in termini medico-legali, di questi foglietti illustrativi, ricercando gli studi disponibili in letteratura, rielaborandoli e fornendo alla madre che allatta le informazioni necessarie e sufficienti per procedere ad una vera scelta informata.

La presente revisione cercherà di fornire alcuni strumenti metodologici di orientamento.

L'esperienza delle donne

Secondo la letteratura, il 66% delle donne che allatta al seno si trova ad assumere farmaci, ma spesso lo fa esitando sulla compatibilità della cura con la salute del lattante, per cui può decidere di rinunciare in partenza ad allattare o decidere prima o poi di interrompere l'allattamento⁹.

In altre parole è documentata un'interferenza fra allattamento al seno e uso di farmaci da parte della donna che allatta, la quale deriva dal timore di un conflitto di interesse (peraltro raramente concreto) fra cura della mamma e salute del bambino.

La frequenza complessiva degli effetti collaterali riportati dalla madre è mediamente dell'11,2%; i farmaci che meno frequentemente danno disturbi sono i sedativi (3%), mentre per la categoria degli antibiotici questa percentuale sale al 18%¹⁰.

Ovviamente l'attribuzione di un sintomo da parte di una madre attenta o preoccupata sulla salute del proprio bambino non implica, in assenza di studi caso-controllo, l'automatico accreditamento di questa segnalazione. Proprio Anderson¹¹ fa notare come nessuno di una serie di 100 case report della letteratura su presunte reazioni avverse in bambini allattati al seno a medicinali assunti dalla madre abbia portato ad un'attribuzione certa.

Le donne ricercano e ricevono molte informazioni sull'uso di farmaci in allattamento, anche se queste non sono sempre soddisfacenti; a fronte di questa dovizia di informazioni, le conoscenze sono ancora improntate a dubbi e falsi miti¹².

Griglia di valutazione di un farmaco in corso di lattazione¹³

Le domande da porsi nel caso di assunzione di un qualsivoglia farmaco da parte della donna che allatta sono essenzialmente due:

- 1) il farmaco preso dalla madre può raggiungere il bambino attraverso il latte materno?
- 2) In caso affermativo, questo passaggio può causare al lattante effetti indesiderati a breve e a lungo termine, tali da farci considerare il farmaco come controindicato in corso di allattamento?

1) *Passaggio dei farmaci nel latte materno*

I farmaci che tendono a passare maggiormente nel latte materno avranno una concentrazione

nel latte (M) superiore a quella del plasma (P) e quindi un elevato rapporto M:P.

Tenderanno a passare molto nel latte e ad avere rapporti M:P tendenzialmente elevati i farmaci con lunga emivita materna, alti livelli plasmatici, basso legame alle proteine del plasma materno, basso peso molecolare (specialmente se inferiore a 500 D), pH alcalino, elevata liposolubilità (il latte è liquido ricco di grassi con circa 4 grammi di lipidi ogni 100 ml).

Tuttavia il rapporto M:P non è di grande utilità in assenza della conoscenza del livello del farmaco nel plasma materno. Si tratta di un rapporto, infatti, e non ci dice quale sia la quota assoluta trasferita al poppante con il latte. Anche qualora il rapporto M:P sia elevato, se il livello plasmatico materno è basso allora la dose assoluta del farmaco che entra nel latte sarà comunque bassa e di scarso rilievo clinico.

Una volta passati nel latte, i farmaci tuttavia non restano intrappolati nel "compartimento latte", perché man mano che la madre elimina il farmaco per le solite vie (urinaria, biliare, sudore) la concentrazione nel latte tende a ridursi. Anche se l'orario delle poppate è imprevedibile, visto che il bambino allattato al seno viene solitamente alimentato a domanda e non ad orario fisso, queste poppate risultano il più delle volte distanziate una dall'altra; succede quindi che la concentrazione di un farmaco nel "compartimento latte" tenda a calare considerevolmente ed in maniera progressiva man mano che ci si allontana dal momento in cui era stato assunto dalla madre. Questa capacità di passare nelle due direzioni (dal plasma al latte e viceversa) da parte dei vari farmaci è alla base del suggerimento clinico di assumere, se possibile, un farmaco subito dopo una poppata al seno e quindi a distanza dalla poppata successiva per far sì che il poppante introduca comunque una concentrazione minima di farmaco. Diverso è ovviamente il caso dei farmaci ad emivita lunga (come il diazepam o i barbiturici), sia perché il livello plasmatico materno resta elevato per molte ore, e non è possibile giocare efficacemente sul momento della poppata per ridurre l'assorbimento del farmaco da parte del bambino, sia perché hanno spesso anche un'emivita pediatrica ancora più prolungata col rischio di lento aumento nel tempo del livello plasmatico nel bambino.

Va detto, comunque, per ridimensionare in generale la problematica, che a fronte di posologie

maternali quotidiane di medicinali dell'ordine dei milligrammi, nel latte ritroviamo le stesse sostanze a concentrazioni solitamente mille volte inferiori (dell'ordine dei microgr/L); è questo il caso, per esempio, del ketoralac.

Una volta presente nel latte non è però automatico che il farmaco venga assorbito dall'intestino del lattante; antibiotici come gli aminoglicosidi e la vancomicina o la morfina, per esempio, hanno una scarsa biodisponibilità orale; del resto è proprio questo il motivo per cui la loro somministrazione avviene per via parenterale. Ormoni come l'insulina (ipotizziamo il caso di una donna diabetica) e sostanze come l'eparina (calcieparina ed eparine a basso peso molecolare nella donna con trombofilia) non passano nel latte ma, se anche lo facessero, verrebbero, per la loro stessa natura proteica, inattivate nel tratto gastrointestinale del lattante.

2) Valutazione del rischio per il bambino

- *Stato del bambino.* È utile avere informazioni sull'età del bambino e sulle sue dimensioni. Un bambino prematuro (< 37 settimane di età gestazionale), di basso peso alla nascita (< 2,5 kg), di poche settimane di vita suggerirà in generale maggiore prudenza rispetto ad uno a termine, di buon peso alla nascita, che ha già superato l'età neonatale (i primi 28 giorni di vita) o che addirittura è divezzo, venendo quindi ad assorbire una quota latte che è ormai solo una percentuale magari minoritaria dell'introito dietetico complessivo.
- *Dose teorica per il bambino.* Si tratta della stima della massima dose che il bambino potrebbe arrivare ad assumere col latte materno, quando si conosca il picco di concentrazione del farmaco nel latte (C_{max}). Se la C_{max} risultasse per esempio di 1 mg/L, e si ipotizza che un lattante assume di solito 150 ml/kg/die di latte, si può calcolare che un bambino di 4 kg, venendo a consumare 600 ml di latte al giorno, introduca 0,6 mg di farmaco al giorno, in altri termini 0,15 mg/kg/die del farmaco in questione.

Va naturalmente sottolineato come questa sia una quantità massima, dal momento che per convenzione è stato considerato, a margine di sicurezza, il picco di concentrazione del farmaco nel latte, mentre sappiamo che la sua concentrazione cala col passare del tempo.

La dose teorica per il bambino però ci permette di fare degli utili confronti con la dose

terapeutica che noi daremmo direttamente al bambino, qualora il farmaco risultasse usato in età neonatale e pediatrica.

- *Dose relativa per il bambino.* Quando il farmaco in questione passa nel latte materno possiamo cercare di stimare il rischio che il lattante verrà a correre, dividendo la dose che il bambino assumerà (espressa in mg/kg/die) per quella della madre (mg/kg/die). In altre parole questo rapporto ci permette un confronto fra dosi normalizzate per peso unitario. Se la dose relativa per il bambino risulta inferiore al 10%, allora diremo che il farmaco è sicuro in allattamento. A maggior ragione se la dose relativa per il bambino risulta inferiore all'1%, come avviene del resto nella gran parte di casi.
- *Consultazione della letteratura.* In generale, e a maggior ragione nei casi in cui i dati di farmacocinetica non ci consentano ancora di esprimere un giudizio di sicurezza, è conveniente ricorrere ai testi di riferimento^{6,14,15} e comunque effettuare un'aggiornata ricerca bibliografica (Medline) sugli eventuali effetti collaterali in corso di allattamento.
- *Classificazione secondo Hale.* Nella sua monografia rieditata con scadenza biennale, Hale¹⁴ usa una originale classificazione del rischio per il lattante in corso di allattamento in cui ritroviamo 5 categorie che vanno da L1 a L5 (tabella III); per L1 l'autore intende la categoria dei farmaci "sicurissimi" (ad es.: amoxicillina), L2 la categoria dei farmaci sicuri (ad es.: digossina), L3 quella dei farmaci da usare con prudenza (ad es.: codeina), L4 quella dei farmaci pericolosi (il litio, per esempio) ed L5 quella dei farmaci propriamente controindicati (ad es.: amiodarone).

L'informazione alla donna che allatta

L'informazione è mirata a rendere la donna partecipe del giudizio clinico del medico, specialmente quando tale giudizio si scontra con quanto scritto nei foglietti illustrativi. Solo se pienamente informata, la madre che allatta potrà assumere un farmaco per scelta consapevole.

Alla madre deve essere dato anche il suggerimento, utile a ridurre gli eventuali effetti collaterali nel lattante, di assumere il farmaco immediatamente dopo la poppata evitando al lattante il picco plasmatico.

Tabella III – Classificazione secondo Hale: categorie di rischio per il bambino in caso di assunzione di un farmaco in corso di lattazione.

Categoria	Significato	Motivazioni
L1	I farmaci più sicuri	<ul style="list-style-type: none"> Evidenze scientifiche assolute Nessun effetto negativo da ampia esperienza clinica Prodotto non assorbito dal lattante
L2	I farmaci sicuri	<ul style="list-style-type: none"> Studio su un numero limitato di donne che allattano senza riscontro di effetti collaterali nel lattante Il rischio per il bambino è da ritenersi remoto
L3	Farmaci moderatamente sicuri (il farmaco può essere dato con valutazione del bilancio rischi/benefici per il bambino)	<ul style="list-style-type: none"> Assenza di studi controllati in allattamento con possibile rischio di effetti collaterali per il bambino Studi controllati mostrano solo minimi effetti collaterali, non preoccupanti
L4	Farmaci potenzialmente pericolosi	<ul style="list-style-type: none"> C'è prova di rischio per il lattante o per la lattopoiesi Il farmaco è indispensabile alla madre, ma non esiste un'alternativa più sicura I rischi per il bambino sono tuttavia accettabili
L5	Farmaci controindicati	<ul style="list-style-type: none"> Il rischio per il bambino è documentato ed è superiore ai benefici che gli derivano dall'allattamento al seno. Fra gli altri farmaci: i composti radioattivi, che tuttavia richiedono una cessazione dell'allattamento al seno, ma temporanea

Per i farmaci psicotropi la donna deve essere informata relativamente ai sintomi che vanno monitorati sul lattante: l'alterazione del ritmo sonno-veglia, l'insorgenza di sonnolenza, le difficoltà alimentari. Di questi stessi farmaci, qualora presenti nel latte materno, oltre agli effetti a breve termine, possiamo ipotizzare pure effetti a lungo termine sul sistema nervoso centrale del lattante, che non sembrano tuttavia tali da vanificare i benefici del latte materno sullo sviluppo intellettuale del bambino.

Conclusioni

Dal momento che la decisione sulla sicurezza di impiego o meno di un farmaco in allattamento deve tutelare la salute di entrambe le componenti della diade madre-bambino è opportuno procedere con un metodo di valutazione ordinato e non frettoloso prima di prendere una decisione.

Anche se la letteratura specifica sull'argomento è scarsa, e per lo più aneddotica o basata su brevi serie di casi, un'analisi accurata

permette di giungere alla considerazione che il più delle volte l'allattamento al seno è compatibile con la giusta aspirazione materna a curarsi. **bif**

Ringraziamenti: Dott. Riccardo Davanzo, Istituto per l'Infanzia "Burlo Garofolo", Trieste.

Bibliografia

- American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2005; 115: 496-506.
- Davanzo R. Allattare al seno: come e perché. 3a edizione. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2001.
- Davanzo R, Bruno I. Salute della donna e lattazione. *Medico e Bambino* 2003; 22: 105-13.
- Global Strategy for Infant and Young Child Feeding. WHO, 2003.
- Protezione, promozione e sostegno dell'allattamento al seno in Europa: un programma d'azione. European Commission, Directorate Public Health and Risk Assessment, Luxemburg, 2004.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs.

- The transfer of drugs and other chemical into human milk. *Pediatrics* 2001; 108: 776-89.
7. Società Italiana di Neonatologia. Raccomandazioni sull'allattamento materno per i nati a termine, di peso appropriato, sani. *Medico e Bambino* 2002; 21: 91-8.
 8. Addis A. Comunicazione orale. Role of Ministry of Health. Medications and breastfeeding. Trieste, 12 settembre 2004.
 9. Schirm E, Schwagermann MP, Tobi H, de Jong-van den Berg LT. Drug use during breastfeeding. A survey from the Netherlands. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 386-90.
 10. Ito S, Blajchman A, Stephenson M, Eliopoulos C, Koren G. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1393-9.
 11. Anderson PO, Pochop SL, Manoguerra AS. Adverse drug reactions in breastfed infants: less than imagined. *Clin Pediatr* 2003; 42: 325-40.
 12. Davanzo R. Farmaci prima e dopo la nascita del bambino. L'esperienza e le conoscenze delle donne. Relazione al Corso su Farmaci ed allattamento al seno: farmacologia clinica, raccomandazioni ed esperienze. Trieste, 17 settembre 2005.
 13. Davanzo R. Farmaci ed allattamento: un approccio clinico pratico. *Medico e Bambino* 2001; 19: 127-251.
 14. Hale TW. Medications and mothers' Milk. Tenth Edition. Pharmasoft Publishing, Amarillo (Texas), 2004. www.ibreastfeeding.com (accesso verificato il 04/04/2005).
 15. Roncoroni I, Davanzo R. Farmaci ed allattamento al seno. In: *La farmacoterapia 2002 nell'era dell'EBM*. Govoni S, ed. Pavia: Selecta Medica 2002: 199-231.

a proposito di...

CO EFFERALGAN

L'AIFA ha recentemente riclassificato, ai fini della fornitura, CO EFFERALGAN 16 CPR 500 MG AIC N. 027989033. Alla luce di questa riclassificazione, è utile fornire alcune indicazioni in merito alla prescrizione e alla dispensazione della specialità medicinale.

La dispensazione a carico del SSN è consentita esclusivamente nelle terapie del dolore in corso di patologia neoplastica o degenerativa. Per la prescrizione a carico del SSN deve essere utilizzata la ricetta ministeriale a ricalco (RMR). Per questo tipo di prescrizioni non è più richiesta la posizione della nota limitativa n. 3 in quanto l'utilizzo della RMR sottintende che l'indicazione terapeutica e le limitazioni sono quelle previste in via generale per le prescrizioni nella terapia del dolore dei farmaci analgesici oppiacei.

Possono essere prescritte a carico del SSN tante confezioni quante siano necessarie a coprire trenta giorni di terapia, così come previsto per tutti i farmaci analgesici oppiacei utilizzati nella terapia del dolore prescritti sul ricettario ministeriale a ricalco.

Nelle ipotesi in cui non sia dispensato a carico del SSN deve essere utilizzata la ricetta non ripetibile. Trattandosi di un medicinale della tabella V stupefacenti non è necessaria l'indicazione della posologia.

Il farmacista non è tenuto né a prendere nota dell'acquirente né a registrare l'acquisto e la dispensazione sul registro di entrata e uscita stupefacenti, dal momento che si tratta di un medicinale appartenente alla tabella V e come tale non è soggetto a registrazione sul registro di entrata e uscita stupefacenti.

CO EFFERALGAN AIC N. 027989019, 16 compresse effervescenti (prezzo € 8,80), NON è dispensato a carico del SSN.

In conclusione, la modifica apportata ha l'obiettivo di semplificare la prescrizione di questo medicinale da parte del medico di medicina generale in quanto:

- Non sono state modificate le indicazioni fino ad oggi rimborsate
- Il farmaco è prescrivibile anche per tipologia di dolore non severo
- Non sussiste più l'obbligo di annotare sulla ricetta il numero della nota
- Il medico può prescrivere Co Efferalgan per quantità e pezzi utili a coprire trenta giorni di terapia.